

Efecto antiproteinúrico de los IECA. Influencia sobre la progresión de la insuficiencia renal

M. Praga, E. Hernández y J. L. Rodicio

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre.

Existe acuerdo general sobre el valor pronóstico de la proteinuria en las nefropatías glomerulares^{1,2}. Por otra parte, la aparición de proteinuria significativa (>1-2 g/veinticuatro horas) en entidades inicialmente no glomerulares (nefroangiosclerosis, reflujo vesicoureteral, nefropatías intersticiales crónicas, etc.) también posee un importante valor pronóstico.

Además de constituir un marcador pronóstico, diversos trabajos publicados en los últimos años apuntan a la proteinuria por sí misma como una causa directa de daño estructural a diversos niveles de la nefrona. Con varios modelos experimentales de inducción de proteinuria (reducción de la masa renal funcionante, administración de puromicina o adriamicina) se ha comprobado que el tráfico de proteínas a través de la pared capilar glomerular alterada se sigue de un daño estructural y funcional de las células epiteliales^{3,4} y mesangiales⁵, con proliferación de la matriz mesangial. Estos cambios histológicos podrían ser los precursores de la evolución a la glomerulosclerosis, vía final común de la mayoría de los modelos de insuficiencia renal crónica (IRC). De hecho, algunos autores⁶ han recalorado que la proteinuria precede siempre a la aparición de lesiones de glomerulosclerosis en los modelos experimentales más repetidamente estudiados, como la nefropatía diabética, la ablación de masa renal, el envejecimiento o la nefrosis por adriamicina-puromicina. Aunque existen discordancias notorias, como la nefritis Heymann, en la que no se desarrolla glomerulosclerosis pese a la proteinuria mantenida, se ha sugerido un papel importante para la proteinuria en el desarrollo de glomerulosclerosis⁶. Por otra parte, en los mismos modelos experimentales se ha observado que la proteinuria induce cambios importantes a nivel tubulointersticial. La llegada masiva de proteínas va seguida de una intensa reabsorción, con acúmulo y rotura de lisosomas en el interior de las células tubulares⁷; se forman, además, cilindros que ocluyen la luz, con extravasación hacia el intersticio del contenido tubular. Por otra parte, son llamativos los infiltrados celulares

que aparecen en el intersticio poco después de la inducción de la proteinuria^{8,9}, formados principalmente por linfocitos T y macrófagos. No se conocen con precisión los mecanismos implicados en la aparición de estos infiltrados, pero se ha sugerido que pueden jugar un papel importante en los procesos de glomerulosclerosis, a través de sustancias liberadas por los macrófagos^{6,10}. Además, probablemente intervengan en el desarrollo de fibrosis intersticial, hallazgo muy frecuente en cualquier nefropatía con proteinuria mantenida. Es de destacar que las anomalías tubulares y la presencia de cambios crónicos tubulointersticiales tienen una importancia pronóstica considerable en diversas nefropatías^{11,12}, superando incluso la de las lesiones específicamente glomerulares.

Con lo dicho anteriormente se deduce que cualquier medida terapéutica que causara una reducción importante y sostenida de la proteinuria debería modificar favorablemente la progresión de la IRC en diversas nefropatías. Una de las medidas más estudiadas en los últimos años ha sido el uso de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

Mecanismos del efecto antiproteinúrico de los IECA

Como es sabido, sobre todo a raíz de los trabajos de Brenner y cols.^{13,14}, cuando se reduce el número de nefronas funcionantes por debajo de un nivel crítico, se producen una serie de mecanismos adaptativos en las nefronas indemnes restantes. El modelo más estudiado para seguir estos cambios ha sido el de la extirpación o ablación amplia (generalmente más de tres cuartos) del parénquima renal sano; tras ella, en las nefronas restantes se produce una vasodilatación marcada, más acentuada a nivel de la arteriola aferente, que conduce a un aumento de la presión hidrostática del capilar glomerular (PGC), con elevación de la fracción de filtración (FF). Estos cambios hemodinámicos van seguidos de proteinuria y lesiones histológicas glomerulares (microaneurismas, proliferación de células y matriz mesangiales, alteraciones en células epiteliales), que acaban configurando lesiones de glomerulosclerosis focal con descenso progresivo de la función renal¹³⁻¹⁶.

El aumento de la PGC sería para diversos autores el

Correspondencia: M. Praga.
Servicio de Nefrología.
Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,400.
28041 Madrid.

dato clave que iría produciendo un daño directo sobre la pared capilar, permitiendo el paso anormal de proteínas y dañando las células epiteliales y mesangiales. Por otra parte, el grado de vasodilatación de la arteriola aferente sería también fundamental para configurar este aumento de la PGC. Se ha observado que la reactividad de la aferente es distinta de unos modelos experimentales a otros; así, existen cepas, como las ratas espontáneamente hipertensas (SHR), que muestran una intensa vasoconstricción de la aferente¹⁷, mientras que otras, como las ratas Dahl sensibles a la sal, muestran una tendencia acusada a la vasodilatación preglomerular^{17,18}. Las últimas presentan una susceptibilidad mucho mayor al desarrollo de glomerulosclerosis, lo que concuerda bien con las hipótesis hemodinámicas de daño glomerular; por otra parte, estas diferencias reactividades de la vasculatura preglomerular explicarían las acusadas diferencias que existen de unas especies a otras, e incluso dentro de una misma especie, en la propensión al desarrollo de glomerulosclerosis. La presencia de una hipertensión arterial sistémica agravaría el daño glomerular, al transmitirse al glomérulo (siempre condicionada dicha transmisión por el grado de vasoconstricción de la arteriola aferente) y elevar la PGC.

En los modelos experimentales de progresión de la IRC basados en la reducción de nefronas funcionantes, los IECA han mostrado reiteradamente su efecto beneficioso, disminuyendo la PGC, la proteinuria y la evolución a la glomerulosclerosis^{16, 19-21}. Este efecto favorable se debería a una disminución de la PGC, conseguida sobre todo a través de vasodilatación preferencial sobre la arteriola eferente^{20, 21}; la angiotensina II ejerce su efecto vasoconstrictor de manera más acusada sobre la eferente, lo que aumenta la PGC y la FF²². Al contrarrestar este efecto, los IECA inducen un cambio hemodinámico beneficioso. Por el contrario, aquellos hipotensores que actúan vasodilatando preferencialmente la arteriola aferente o estimulando la secreción de angiotensina II (hidralazina, calcioantagonistas, diuréticos) no detienen el desarrollo de la glomerulosclerosis en la mayoría de los trabajos experimentales publicados, pese a conseguir reducciones de la presión arterial (PA) sistémica similares a las obtenidas con IECA^{18, 19, 21}.

En los modelos experimentales de diabetes mellitus inducida por estreptozotocina se observa un aumento del filtrado glomerular en los estadios iniciales, con vasodilatación preglomerular y aumento de la PGC²³. Aunque no se conocen con precisión los mecanismos que conducen a esta situación de hiperfiltración, la evolución es similar a la de los modelos de ablación renal: proteinuria y glomerulosclerosis progresiva. De igual modo, los IECA ejercen un efecto protector contrarrestando esta evolución a través de una disminución de la PGC²⁴.

Existen, sin embargo, varios datos en contra de que los IECA ejerzan su efecto únicamente a través de mecanismos hemodinámicos. Recientemente, Heeg y cols.²⁵ han mostrado que el efecto antiproteinúrico del lisinopril persistía durante una infusión de angiotensina II que restau-

raba las condiciones hemodinámicas glomerulares existentes antes del inicio del tratamiento. Igualmente, existen varios modelos experimentales de progresión de la IRC en los que no se observa correlación clara entre la PGC y el desarrollo de glomerulosclerosis, como ocurre en la proteinuria inducida por adriamicina o puromicina²⁶. Sin embargo, en algunos de estos modelos, los IECA producen un claro efecto antiproteinúrico²⁶. Igualmente, en otros estudios²⁷, empleando el modelo clásico de la ablación renal, no se ha encontrado relación entre la PGC y la proteinuria-glomerulosclerosis. En este mismo modelo, la administración de un inhibidor del tromboxano causa reducción de la proteinuria y frena la glomerulosclerosis, pese a que va acompañada de un aumento del flujo plasmático renal y de la fracción de filtración²⁸.

Estos trabajos han puesto en cuestión el papel primordial del aumento de la PGC en la patogénesis de la glomerulosclerosis. Diversos autores, principalmente el grupo de Ichikawa, han recalcado el papel que pueden jugar los mecanismos de hipertrofia glomerular; en el modelo de ablación renal extensa se produce, en paralelo a los cambios hemodinámicos antes comentados, una notable hipertrofia de los glomérulos restantes. Estos autores han descrito una relación directa y estrecha entre el aumento del volumen glomerular y la aparición de lesiones de glomerulosclerosis²⁶⁻²⁹. Los posibles nexos entre ambos fenómenos (hipertrofia y glomerulosclerosis), complejos e insuficientemente comprendidos, son revisados en otros capítulos de este suplemento. De cara al mecanismo antiproteinúrico de los IECA tiene interés, sin embargo, el hecho de que la angiotensina II estimula los procesos de proliferación celular y angiogénesis a nivel glomerular y en el sistema vascular periférico^{22, 30, 31}. Los IECA frenan estos procesos, y para diversos autores el mecanismo antiproteinúrico dependería sobre todo de esta inhibición de la hipertrofia. En los estadios iniciales de la nefropatía diabética existe también un aumento del volumen glomerular³²; su atenuación por los IECA podría jugar un papel en la prevención de la nefropatía diabética.

Algunos autores³³ han tratado de aunar ambas hipótesis (mecanismos hemodinámicos-hipertrofos): según la ley de Laplace, la tensión de una esfera es el producto de la presión en su interior por el radio. Se comprende así que los glomérulos hipertrofiados, con asas capilares dilatadas, sean más vulnerables a la hipertensión intraglomerular. Finalmente, otros trabajos apuntan hacia un efecto directo de los IECA sobre la pared del capilar glomerular, restaurando sus características de permeabilidad normales; se ha descrito una estabilización de las cargas aniónicas normales de la pared³⁴ y una modificación en la configuración de sus poros que mejora la permselectividad³⁵.

En resumen, aunque el mecanismo antiproteinúrico de los IECA dista de estar aclarado (mecanismos hemodinámicos, efecto antihipertrófico, efecto directo sobre la pared), su efecto favorable en la gran mayoría de modelos experimentales de IRC parece estar bien establecido, re-

duciendo la proteinuria y contrarrestando la progresión de la glomerulosclerosis.

Experiencia clínica antiproteinúrica con los IECA. Nefropatía diabética

Diversos estudios han corroborado a nivel clínico los efectos beneficiosos de los IECA en la nefropatía diabética experimental. En pacientes con nefropatía diabética avanzada (insuficiencia renal, proteinuria masiva), Taguma y cols.³⁶ mostraron una reducción de la proteinuria considerable (42 %) tras ocho semanas de tratamiento con captopril. Dicha reducción no guardó relación con las variaciones de la PA. Björck y cols.³⁷ observaron un notable enlentecimiento en la progresión de la insuficiencia tras la introducción de captopril en un grupo de nefropatías diabéticas avanzadas e hipertensión, al que siguieron durante dos años; sin embargo, no hubo cambios significativos de la proteinuria. La mayoría de otros estudios con IECA han mostrado enlentecimientos similares en la progresión del fallo renal, aunque el efecto antiproteinúrico ha sido muy variable³⁸⁻⁴⁰. En los pacientes con nefropatía diabética en fases iniciales (filtrados glomerulares elevados, microalbuminuria) se ha registrado también una reducción importante de la microalbuminuria con distintos IECA⁴¹⁻⁴⁵. Dicho efecto se ha observado tanto en pacientes normotensos como hipertensos, lo que apunta a un mecanismo específico de los IECA independiente del control tensional. Dada la importancia de la microalbuminuria como marcador precoz del desarrollo de nefropatía diabética avanzada^{42,43}, estos datos configuran un gran potencial preventivo de los IECA en estas fases iniciales. De hecho, en un estudio a largo plazo⁴², ningún paciente con microalbuminuria tratado con captopril progresó hacia la nefropatía evidente (proteinuria >300 mg/veinticuatro horas), mientras que en el grupo no tratado la desarrollaba un 30 %. Los IECA han mostrado ser superiores en este efecto antiproteinúrico a los betabloqueantes y diuréticos⁴³. Respecto a los calcioantagonistas, existen datos clínicos contradictorios⁴⁴: su efecto antiproteinúrico fue similar al de los IECA en algunos trabajos, mientras que en otros han descrito un nulo efecto favorable o incluso un aumento de la proteinuria. Se ha sugerido recientemente⁴⁵ que el uso concomitante de IECA y calcioantagonistas puede ser una alternativa interesante: en diabéticos no insulino-dependientes, hipertensos, con insuficiencia renal y proteinuria dentro del rango nefrótico, la combinación de verapamil más lisinopril a dosis bajas fue superior al empleo por separado de estos medicamentos respecto a la reducción de la proteinuria y a la estabilización de la función renal tras un año de seguimiento.

Otro aspecto importante, que puede aumentar la indicación de IECA en la nefropatía diabética, es la mejoría de la sensibilidad periférica a la insulina descrita recientemente con captopril⁴⁶.

Nefropatías no diabéticas

a) Efecto antiproteinúrico

Se ha descrito un efecto antiproteinúrico de los IECA en diversas nefropatías no diabéticas⁴⁷⁻⁵⁵. Heeg y cols.⁴⁹ compararon los efectos de lisinopril, administrado durante doce semanas, con los de un régimen antihipertensivo que incluía un diurético, un betabloqueante y un vasodilatador en un grupo de 13 pacientes con proteinuria e insuficiencia renal. A pesar de que el control de la PA fue similar con ambas pautas, se observó un descenso de la proteinuria de un 61 ± 40 % con lisinopril, mientras que no se modificaba con el tratamiento convencional. El filtrado glomerular descendió levemente con lisinopril, pero este cambio no mostró relación con el descenso de la proteinuria; por el contrario, sí se relacionó positivamente con la disminución de las resistencias vasculares renales y de la FF inducidas por el IECA. Los diagnósticos fueron muy diversos (pielonefritis crónica, glomerulonefritis, nefroangiosclerosis, etc.). El mismo grupo ha descrito posteriormente⁵³ que la caída de proteinuria inducida por lisinopril guarda relación con la dosis del fármaco: en un grupo de 12 enfermos con patologías predominantemente glomerulares, la proteinuria descendió un 27 ± 20 % con 5 mg de lisinopril diarios, mientras que subiendo la dosis a 10 mg/día la caída fue del 50 ± 17 %. Demostraron también que la adición de sal a la dieta (de 50 a 200 mmol/día) anulaba el efecto antiproteinúrico, que volvía a evidenciarse al instaurar de nuevo restricción salina. No encontraron relación entre filtrado glomerular, PA y reducción de proteinuria con el lisinopril.

Bedogna y cols.⁵⁴ han mostrado que el benazepril, otro IECA, causó una reducción del 34 % en la proteinuria de 20 pacientes normotensos afectados de diversas glomerulonefritis. La reducción de la proteinuria guardó cierta relación con las variaciones de la PA; los pacientes con mejor respuesta fueron aquellos con niveles elevados de renina plasmática. En estos estudios, como en la mayoría de los restantes^{47,55}, llama la atención la gran variabilidad en la respuesta antiproteinúrica: pacientes con práctica desaparición de la proteinuria, mientras que en otros no se modifica en absoluto. No obstante, la mayoría de los trabajos describen reducciones medias del 30-60 % respecto a los valores pretratamiento. Asimismo, la mayoría de los grupos no encuentra una relación clara entre el descenso de proteinuria y las variaciones de la PA, apuntando a un efecto específico de los IECA independiente del control de la misma. Por último, el efecto antiproteinúrico parece ser compartido por todos los medicamentos de este grupo evaluados hasta ahora en ese sentido.

b) Repercusiones sobre la progresión de la insuficiencia renal

La mayoría de los estudios clínicos publicados acerca de la caída de la proteinuria con IECA tienen períodos de

seguimiento cortos, generalmente inferiores a tres meses. Este hecho impide valorar si la reducción de la proteinuria va acompañada de una estabilización de la función renal, lo que sería obviamente el aspecto más importante de este tratamiento. No obstante, incluso en los trabajos con seguimientos clínicos cortos, son evidentes ya otros efectos beneficiosos, como la elevación de las proteínas totales y albúmina séricas y descenso del colesterol⁵³. Rulope y cols.⁵⁶ mostraron un claro efecto beneficioso del tratamiento con captopril sobre la evolución de la función renal en un grupo de 10 pacientes que previamente estaban tomando una combinación de propranolol, hidralazina y furosemida. A lo largo de doce meses de tratamiento con IECA se observó una estabilización en la pendiente de la inversa de la creatinina, que en el período previo mostraba una pérdida progresiva de función renal. No hubo diferencias en las cifras tensionales entre ambos períodos; tras la introducción del captopril, el flujo plasmático renal (FPR) y el filtrado glomerular (FG) aumentaron durante los tres primeros meses, para estabilizarse después. Respecto a la proteinuria, no hubo cambios significativos, aunque los valores basales eran muy discretos ($1 \pm 0,2$ g/veinticuatro horas). La mayoría de estos pacientes tenían nefropatías intersticiales crónicas. Por tanto, en este trabajo se demostraba un efecto favorable sobre la función renal, merced al seguimiento prolongado de los pacientes. Mann y cols.⁵⁷, en un estudio retrospectivo de un amplio grupo de pacientes con diversas nefropatías, describen un efecto protector de los IECA en comparación con otros hipotensores.

Nuestro grupo ha descrito recientemente⁵⁸ el efecto a largo plazo (seguimiento $24,4 \pm 7,6$ meses) del tratamiento con captopril en 46 pacientes con proteinuria en rango nefrótico: la proteinuria había descendido al final del seguimiento de $6,3 \pm 2,5$ a $3,9 \pm 3,1$ g/veinticuatro horas, lo que supone un 45 ± 28 % respecto al valor basal (porcentaje similar al descrito en la mayoría de los trabajos a corto plazo). El máximo efecto antiproteinúrico se apreció hacia los dos-tres meses del inicio del tratamiento y se mantuvo después sin grandes oscilaciones. Dada la importante variabilidad observada en la respuesta, dividimos los pacientes según tuvieran una reducción de la proteinuria >45 % del valor basal (grupo A) o <45 % (grupo B). Observamos que en el grupo A se produjo una llamativa estabilización de la función renal, sin diferencias significativas entre los valores basales y los obtenidos al final del seguimiento. Esto contrastaba con la evolución de los parámetros de estos pacientes en el período precaptopril, en el que se objetivó un deterioro significativo (figs. 1 y 2). La pendiente de la inversa de la creatinina también mostró un cambio favorable muy significativo. Por el contrario, en el grupo B (con respuesta antiproteinúrica peor) la función renal continuó deteriorándose sin cambios respecto al período precaptopril. No existían diferencias entre ambos grupos respecto a la edad, sexo, duración de proteinuria, función renal previa ni cifras de PA. No observamos relación entre el descenso de la proteinuria y las variaciones de PA, ni tampoco con la dosis de captopril administrada.

El seguimiento a largo plazo de este trabajo nos per-

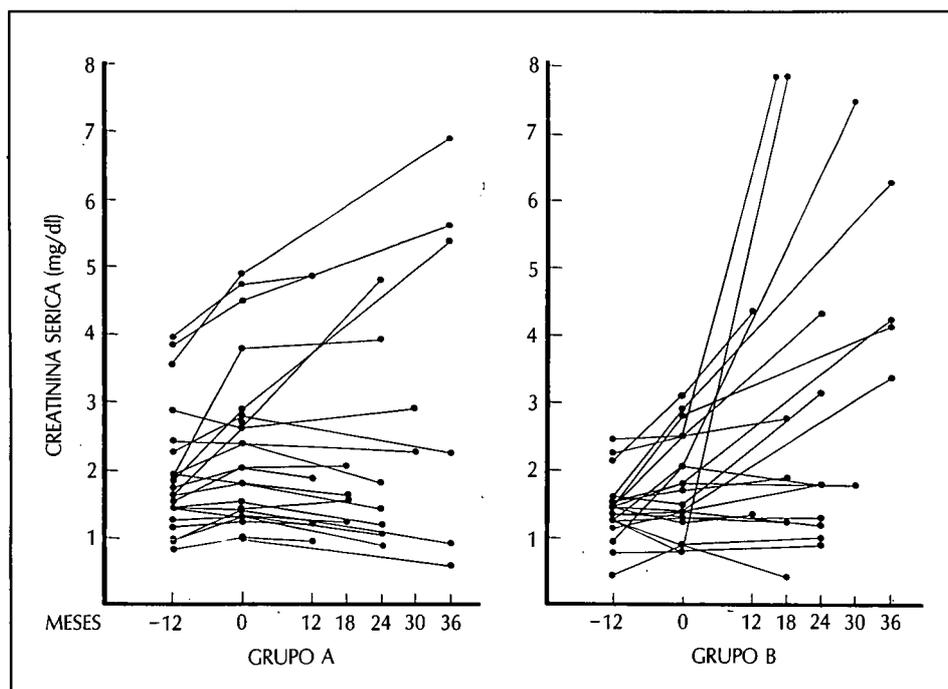


Fig. 1.—Evolución de la creatinina sérica en los pacientes con reducciones de la proteinuria importantes (grupo A) y en aquellos con peor respuesta antiproteinúrica (grupo B). Mes 0 = comienzo de captopril.

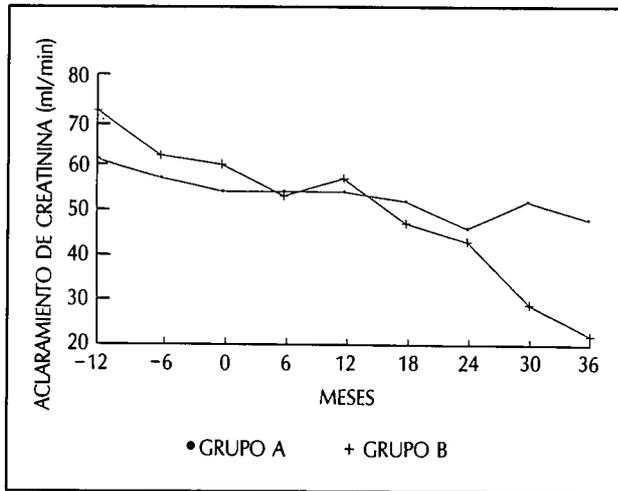


Fig. 2.—Evolución del aclaramiento de creatinina en los grupos A y B. Mes 0 = comienzo de captopril.

mitió observar también otros efectos favorables del tratamiento: subida de proteínas totales y albúmina y disminución significativa de colesterol y triglicéridos. Es interesante el hecho de que estos cambios bioquímicos beneficiosos se observaron tanto en el grupo A como en el B; la mejoría del perfil lipídico, por tanto, puede deberse a la reducción de la proteinuria, con subida de albúmina sérica y reducción de la síntesis hepática de lipoproteínas, por una parte, y por otra, a un efecto hipolipemiante directo de los IECA, que algunos autores han señalado previamente⁵⁹.

Por consiguiente, aunque la experiencia clínica a largo plazo es todavía muy limitada, los IECA parecen tener un efecto claramente protector sobre la progresión de la IRC, corroborando los trabajos experimentales. Nuestra experiencia⁵⁸, además, muestra que una reducción importante de la proteinuria va seguida a largo plazo de una estabilización de la función renal. En los pacientes con más pobres respuestas antiproteinúricas no pudimos objetivar esta influencia beneficiosa de los IECA sobre la evolución de la función renal. Estos datos pueden ponerse en relación con el papel primordial de la proteinuria como factor favorecedor del daño renal progresivo, como apuntá-

bamos anteriormente. Otro aspecto importante de nuestro trabajo es que la presencia de insuficiencia renal no limitó el efecto antiproteinúrico de los IECA; de hecho, muchos pacientes del grupo A presentaban grados considerables de insuficiencia renal. Este mismo aspecto ha sido señalado en otros trabajos^{49, 50, 56, 57}, y concuerda con trabajos experimentales en los que, tras el desarrollo de proteinuria y glomerulosclerosis, la introducción de IECA consigue frenar la progresión del daño renal.

c) Respuesta antiproteinúrica por diagnósticos

Como decíamos anteriormente, una de las características más notables de los trabajos publicados es la variabilidad en la respuesta antiproteinúrica. En parte pensamos que pueda ser debida a la falta de homogeneidad en los pacientes tratados, pues muchos trabajos mezclan pacientes con muy diversos diagnósticos. En nuestra experiencia, agrupando los pacientes con proteinuria nefrótica tratados con IECA^{58, 60}, según categorías diagnósticas (ver tabla I), se observan importantes diferencias en la respuesta:

— Glomerulonefritis (GN) membranosa. En nuestra experiencia, con 19 casos (tabla I), la caída de proteinuria fue más bien modesta; el porcentaje de reducción fue del 23 %. Debe notarse, sin embargo, que el rango de reducción osciló ampliamente, con algún paciente mostrando reducciones muy considerables (76 %). Thomas y cols. han descrito recientemente⁶¹ el efecto del enalapril, administrado en dosis crecientes (media, 5 mg/día), en un grupo de pacientes con GN membranosa. Tras seis semanas de tratamiento, la proteinuria descendió de 10,5 g/veinticuatro horas (4,6-29) a 5,3 (2,4-16), para aumentar de nuevo tras su suspensión. Paralelamente, observaron una disminución en el aclaramiento de dextranos con el enalapril, sin cambios en el FG, FPR o PA. Sugerían, según sus datos, un efecto directo del fármaco sobre la pared capilar.

— Glomerulosclerosis focal idiopática. En nuestra experiencia con nueve casos, todos ellos con proteinuria masiva y síndrome nefrótico bioquímico completo, el efecto antiproteinúrico del captopril fue muy escaso (ver tabla I), aunque algún paciente aislado llegó a descensos del 58 % respecto al valor basal. Al denominar como idio-

Tabla I. Reducción de la proteinuria (g/veinticuatro horas) con captopril

	Petratamiento	Postratamiento	Porcentaje de reducción (rango)
GN membranosa (n = 19).....	7,3 ± 1,5	6,6 ± 3,4	23 ± 24 (0-76)
Glomerulosclerosis focal idiopática (n = 9).....	9,3 ± 3,3	8 ± 4	18 ± 23 (0-58)
GN IgA (n = 8).....	5,4 ± 1,2	2,9 ± 1,7	48 ± 27 (11-91)
GN extracapilares antiguas (n = 8).....	5,7 ± 1,4	2,8 ± 1,8	52 ± 29 (0-88)
Nefropatía del reflujo (n = 8).....	5,9 ± 2	2,8 ± 1,9	55 ± 16 (32-87)
Nefroangiosclerosis (n = 4).....	3,9 ± 0,4	1,6 ± 1,1	58 ± 29 (36-97)
Reducción de masa renal funcionante (n = 10).....	6,1 ± 2,7	2 ± 1	64 ± 16 (42-92)

páticos estos casos, los distinguimos de aquellos en los que la misma lesión histológica (glomerulosclerosis segmentaria y focal) puede encontrarse en situaciones clínicas de hiperfiltración (nefropatía de reflujo, reducción de masa renal, etc.).

— GN IgA. En esta entidad, la caída de la proteinuria fue mucho más consistente ($48 \pm 27\%$) en nuestra experiencia con pacientes con proteinuria nefrótica, aunque con una acusada variabilidad (tabla I). Por otra parte (datos aún no publicados), hemos realizado un estudio retrospectivo de pacientes con GN IgA y factores de mal pronóstico: insuficiencia renal y/o proteinuria >1 g/veinticuatro horas y que hubieran estado al menos tres años en tratamiento con IECA (grupo A) o betabloqueantes más diuréticos (grupo B). Encontramos una significativa reducción de la proteinuria en el grupo A, mientras que no se modificó el B. Asimismo, el ritmo de deterioro de función renal fue mucho menor en el grupo A ($1 \pm 8,7$ ml/min/año) que en el B ($5,5 \pm 7,2$ ml/min/año). Otros trabajos retrospectivos muestran también efectos beneficiosos de los IECA⁶². Resultados satisfactorios, en cuanto a la disminución a corto plazo de la proteinuria en esta entidad, han sido descritos también por otros autores, aunque con pocos pacientes^{49, 50, 53, 54}. Remuzzi y cols.⁶³ han descrito que el enalapril disminuye la proteinuria y el paso transglomerular de dextranos de gran tamaño en la nefropatía IgA evolucionada (10 enfermos con proteinuria, 1,4-5,6 g/veinticuatro horas, varios de ellos con insuficiencia renal moderada) tras treinta días de tratamiento. El FG se redujo, sin cambios en el FPR. Sugieren una acción directa del enalapril sobre la membrana basal glomerular, restaurando en gran parte su selectividad para el paso de moléculas según su tamaño.

— GN extracapilares antiguas. En ocho pacientes que habían sufrido muchos meses atrás un brote de proliferación extracapilar, con mejoría tras terapia inmunosupresora, observamos el establecimiento de una proteinuria importante y progresiva. En estos pacientes, los IECA causaron una importante reducción de proteinuria ($52 \pm 29\%$), con alguna falta de respuesta aislada (ver tabla I). Una evolución similar en este tipo de pacientes ha sido descrita recientemente⁶⁴.

— Nefropatía del reflujo. Nuestra experiencia en ocho pacientes fue positiva, con reducción de la proteinuria en un $55 \pm 16\%$.

— Nefroangiosclerosis. Pese a que el número de pacientes tratados fue escaso (cuatro), observamos también un notable efecto antiproteinúrico.

— Reducción de masa renal funcionante. En este grupo, que incluía pacientes con proteinuria de progresiva instauración tras la reducción significativa del parénquima renal por diversas causas (necrectomía, tuberculosis renal, etcétera), fue en el que observamos una mayor y más homogénea caída de la proteinuria: $6,1 \pm 2,7$ a 2 ± 1 g/veinticuatro horas ($64 \pm 16\%$).

En resumen, según nuestra experiencia, el efecto antiproteinúrico es considerablemente mayor en aquellas en-

tidades en las que puede sospecharse una nefropatía de la hiperfiltración. El ejemplo más claro es el de los enfermos con reducción de la masa renal, modelo clínico que más se asemeja al experimental de la ablación renal. Igualmente, la nefropatía del reflujo es considerada por muchos autores como consecuencia de hiperfiltración en las nefronas no destruidas; sin embargo, la experiencia publicada en esta entidad sobre los posibles efectos beneficiosos de los IECA es sorprendentemente escasa. En la nefroangiosclerosis benigna existe un subgrupo de enfermos que muestran proteinuria importante y descenso más rápido de la función renal⁶⁵⁻⁶⁷; según nuestros datos, este tipo de enfermos podría beneficiarse mucho con el uso de IECA. El mismo mecanismo (hiperfiltración en las nefronas no lesionadas por la proliferación extracapilar) podría invocarse en las extracapilares evolucionadas. En todas estas entidades, los IECA podrían actuar corrigiendo el aumento de la PGC característico de las situaciones de hiperfiltración. En teoría, cualquier nefropatía, sea cual fuere su etiología inicial, puede llevar a esta situación si el número de nefronas destruidas supera un nivel crítico; es preciso recordar, sin embargo, que la extrapolación al ser humano de los modelos de hiperfiltración continúa siendo motivo de polémica, con datos a favor y en contra⁶⁸⁻⁷¹.

En las nefropatías teóricamente mediadas por mecanismos inmunológicos-humorales, como la membranosa o la glomerulosclerosis focal, obtuvimos una respuesta antiproteinúrica más pobre. Esto concordaría con las mencionadas hipótesis hemodinámicas. Sin embargo, en algunos pacientes, la reducción de la proteinuria puede ser importante (ver tabla I). Para explicar el mecanismo de acción de los IECA en estos casos, diversos datos apuntan hacia un efecto directo sobre las propiedades de barrera de la membrana basal⁶¹; la misma explicación ha sido sugerida para la nefropatía IgA⁶³. En esta última entidad, sin embargo, la experiencia acumulada sugiere que los IECA pueden ser una alternativa de primera línea para frenar la evolución hacia la insuficiencia renal avanzada una vez que aparecen marcadores de mal pronóstico (proteinuria sobre todo).

Por último, existen entidades de mecanismos patogénicos mal precisados en los que puede jugar un papel importante la hiperfiltración glomerular y en los que los IECA han mostrado un claro efecto antiproteinúrico. Tal es el caso de la nefropatía asociada a drenopanocitosis⁷² y de la proteinuria asociada a obesidad masiva⁷³. En esta última entidad hemos observado que el tratamiento con IECA produce una caída de la proteinuria acusada y sostenida, comparable con la obtenida con la reducción de peso; ambas medidas, además, probablemente tengan un efecto aditivo.

d) Factores que condicionan la respuesta antiproteinúrica

— Dosis. A nivel clínico, el grupo de Heeg y cols.⁵³ han mostrado que el aumento de la dosis de IECA potencia

su efecto antiproteinúrico. Otros trabajos⁶¹ también apuntan a un efecto dosis-dependiente, que sería independiente de disminuciones en la PA sistémica. Aunque se necesita más experiencia en este aspecto, es posible que casos no respondedores a dosis bajas de IECA muestren descensos de la proteinuria al subir las dosis, incluso aunque la PA sea completamente normal.

— *Restricción de sal.* El mismo grupo de Heeg y cols.⁵³ ha descrito un aumento del efecto antiproteinúrico al restringir la sal de la dieta; por el contrario, al subir el aporte oral de sal se contrarrestaba dicho efecto. Es posible que la restricción salina colabore con los IECA disminuyendo aún más la PGC. En este sentido es interesante el efecto antiproteinúrico aditivo que poseen los IECA y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE); en un grupo de nueve pacientes con diversas entidades glomerulares, Heeg y cols.⁷⁴ mostraron que el lisinopril reducía la proteinuria en un $53 \pm 26\%$; con indometacina, la reducción fue de un $63 \pm 24\%$. La adición de indometacina al lisinopril produjo una caída significativamente mayor, de un $79 \pm 17\%$. La indometacina causa una vasoconstricción de la arteriola aferente⁷⁴, que, unida a la vasodilatación de la eferente inducida por los IECA, explica el descenso de la proteinuria por un efecto combinado pre y posglomerular, disminuyendo la PGC. Sin embargo, el empleo de ambos fármacos a nivel clínico resulta peligroso por la reducción considerable del FG.

— *Restricción de proteínas.* La restricción de proteínas, además de ser uno de los recursos terapéuticos clásicos para evitar el deterioro de la función renal, posee un efecto antiproteinúrico reconocido^{75,76}. El mecanismo parece depender también de los cambios hemodinámicos ejercidos por la restricción proteica^{77,78}, que aumenta las resistencias vasculares renales disminuyendo la PGC. En un estudio reciente⁷⁹, nuestro grupo ha mostrado que el uso concomitante de dietas hipoproteicas e IECA ejerce un efecto antiproteinúrico aditivo; en 17 pacientes con diversos diagnósticos y proteinuria >3 g/veinticuatro horas, la restricción de proteínas (0,3 g/kg/día) durante una semana redujo la proteinuria significativamente ($3,8 \pm 0,4$ a $2,5 \pm 0,3$ g/veinticuatro horas), junto con un descenso del FG y del FPR. La adición de enalapril (20 mg/día) a esta dieta durante una semana fue seguida de un aumento del FG y del FPR, con descenso de la FF. La proteinuria se redujo aún más ($2,5 \pm 0,3$ a $1,7 \pm 0,3$ g/veinticuatro horas). Por último, durante otra semana con enalapril más dieta normoproteica, la proteinuria ascendió ($3 \pm 0,4$ g/veinticuatro horas), aunque sin llegar a los valores basales. Por tanto, el uso combinado de ambas medidas probablemente tenga un gran potencial a largo plazo para frenar el deterioro de función renal en diversas nefropatías.

Se trataría posiblemente, al igual que ocurre con los AINE-IECA (ver antes), de una suma de efecto vasoconstrictor ploglomerular (dieta hipoproteica) y efecto vasodilatador posglomerular (IECA).

— *Ausencia de hipoproteinemia-hipoalbuminemia.* En un estudio con pacientes que presentaban proteinuria

masiva (>5 g/veinticuatro horas) encontramos que aquellos que no mostraban hipoproteinemia-hipoalbuminemia, pese a la pérdida masiva de proteínas, eran los que respondían más acusadamente al efecto antiproteinúrico del captopril⁶⁰. Este dato pudimos corroborarlo en el estudio sobre los efectos a largo plazo de los IECA en la proteinuria nefrótica⁵⁸: la presencia de proteínas totales y albúmina séricas normales o cercanas a la normalidad fue uno de los parámetros que predijo con más potencia una buena respuesta antiproteinúrica a los IECA. Por el contrario, los enfermos con síndrome nefrótico completo (hipoproteinemia-hipoalbuminemia) mostraban, en general, una peor respuesta. La explicación de este hecho es difícil: por una parte, el mantenimiento de proteínas normales, a pesar de proteinurias nefróticas, se observa más a menudo en entidades en las que cabe suponer una situación de hiperfiltración glomerular⁶⁰: nefropatía de reflujo, reducción de masa renal, nefroangiosclerosis, proteinuria asociada a obesidad^{73,80}. Por otra parte, hemos comprobado que los casos con hipoalbuminemia presentaban eliminaciones urinarias más altas de NAG y β_2 -microglobulina, junto con un porcentaje de casos de glucosuria renal llamativo, en comparación con el grupo de normoalbuminémicos. Estos datos pueden apuntar hacia un distinto manejo tubular de las proteínas filtradas en el glomérulo; en algunos casos, la reabsorción-degradación sería muy elevada, provocando un daño tubular expresado en las eliminaciones de NAG, β_2 -microglobulina y glucosuria renal. Esta degradación tubular se sumaría a la excreción urinaria de proteínas, haciendo la pérdida proteica global más importante y contribuyendo así a la hipoalbuminemia. En otras situaciones, sobre todo en las nefropatías no inmunológicas o condicionadas preferentemente por mecanismos hemodinámicos, esta degradación tubular sería mucho menor. Es evidente que las repercusiones del catabolismo tubular de proteínas en la patogénesis del síndrome nefrótico precisan muchos más estudios⁸¹, pero en cualquier caso, según nuestra experiencia, la ausencia de hipoalbuminemia, a pesar de proteinurias nefróticas, constituye un buen predictor de la respuesta antiproteinúrica a los IECA. Por otra parte, la hipoalbuminemia podría condicionar la farmacocinética de los IECA, modificando su disponibilidad y disminuyendo así la respuesta.

e) Comparación con otros hipotensores

La mayoría de los trabajos publicados, tanto a nivel experimental como clínico, muestran una superioridad de los IECA sobre otros hipotensores (betabloqueantes, diuréticos, hidralazina, alfa-metil-dopa, prazosín) respecto a la reducción de la proteinuria y estabilización de la función renal^{18, 19, 21, 43, 49, 53, 56, 57, 62, 82}. El tema es menos claro en lo que concierne a los calcioantagonistas; dado que estos fármacos inducen una vasodilatación preferencial de la arteriola aferente, no deberían, en teoría, poseer un efecto antiproteinúrico al no disminuir la PGC. De hecho,

diversos trabajos clínicos muestran un efecto antiproteínico nulo o escaso de los calcioantagonistas⁸³⁻⁸⁵. En un estudio reciente de nuestro grupo (Ruilope y cols., datos no publicados), los calcioantagonistas no ejercieron ningún efecto aditivo sobre la reducción de la proteinuria inducida por dieta hipoproteica. Sin embargo, podrían tener un efecto beneficioso sobre la evolución de la función renal a través de otros mecanismos (control de la PA sistémica, inhibición de procesos hipertróficos renales, disminución de la agregación plaquetaria)⁸⁶⁻⁸⁸. Algunos trabajos preliminares han sugerido la posibilidad de que el uso combinado de IECA y calcioantagonistas tenga un efecto adicional beneficioso tanto en la nefropatía diabética⁴⁵ como en las no diabéticas⁸⁹.

f) Efectos secundarios

En nuestra experiencia, el empleo de IECA en pacientes con proteinuria severa o insuficiencia renal se ha acompañado de muy escasos efectos secundarios de importancia. Debe tenerse en cuenta siempre, no obstante, la posibilidad de un deterioro agudo del FG tras la introducción de este tratamiento. Esta complicación se describió inicialmente en pacientes con riñón único funcional y estenosis de arteria renal (sobre todo en trasplantados renales) o en casos de estenosis bilateral de arterias renales⁹⁰. La explicación patogénica sería que, al estar comprometida la PGC por la estenosis preglomerular, la vasodilatación posglomerular inducida por los IECA produciría un brusco descenso del FG. De hecho, diversos autores recomendaron la realización de arteriografías, Doppler u otros procedimientos para descartar estenosis de arterias renales ante cualquier caso de deterioro agudo de función renal con IECA. Posteriormente se ha observado que muchos de estos casos no presentan estenosis de arterias renales^{91,92}. En muchos de ellos existen factores agravantes, como la toma de diuréticos o AINE, insuficiencia cardíaca o depleción de volumen. En estas condiciones de inestabilidad hemodinámica, con PGC mantenidas por medio de vasoconstricción renal, los IECA desencadenarían también fracasos renales agudos. Por tanto, parece obligado seguir cuidadosamente la función renal al comienzo de un tratamiento con IECA, sobre todo si existe alguno de los factores de riesgo comentados. Dada la patogenia hemodinámica de estos cuadros, la suspensión de los IECA va seguida de una rápida recuperación de la función renal.

En pacientes diabéticos con insuficiencia renal, el empleo de IECA puede verse dificultado por la acusada tendencia a la hiperpotasemia de estos enfermos como consecuencia del hipoaldosteronismo hiporreninémico que presentan muchos de ellos.

Conclusión

En resumen, pese a que su mecanismo de acción no está totalmente aclarado, los IECA poseen un notable

efecto antiproteínico, aunque con una importante variabilidad en la respuesta. Por otra parte, en aquellos pacientes que muestren una reducción significativa de la proteinuria con IECA cabe esperar un claro enlentecimiento en la progresión de la IRC. Este doble efecto beneficioso parece más evidente en entidades como la nefropatía diabética, nefropatía del reflujo, proteinurias asociadas a disminución de masa renal, nefroangiosclerosis, extracapilares inactivas, glomerulonefritis IgA y diversas nefropatías intersticiales. La estabilización de función renal y la reducción de proteinuria puede conseguirse incluso en presencia de insuficiencia renal y parece en gran medida independiente del control de la PA. Las restricciones concomitantes de sal y proteínas de la dieta potencian su efecto, que, por otra parte, puede ser dosis-dependiente. En pacientes con proteinuria nefrótica, la presencia de proteínas totales y albúmina sérica cercanas a la normalidad puede predecir una buena respuesta a los IECA. Los efectos secundarios son escasos, aunque se debe estar alerta, sobre todo al inicio del tratamiento, de la posibilidad de deterioros agudos del FG, reversibles al suspender el medicamento.

Bibliografía

1. Hunt LP, Short CD y Mallick NP: Prognostic indicators in patients presenting with the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 34:382-388, 1988.
2. Schena FP y Cameron JS: Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritides in adults; a retrospective survey. *Am J Med*, 85:315-326, 1988.
3. Davies DJ, Messina A, Thumwood CM y Ryan GB: Glomerular podocytic injury in protein overload proteinuria. *Pathol*, 17:412-419, 1985.
4. Schwartz MM, Bidani AK y Lewis EJ: Glomerular epithelial cell structure and function in chronic proteinuria induced by homologous protein load. *Lab Invest*, 55:673-679, 1986.
5. Grond J, Konstaaal J y Elena JD: Mesangial function and glomerular sclerosis in rats with aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int*, 27:405-410, 1985.
6. Remuzzi G y Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int*, 38:384-394, 1990.
7. Bertani C, Zaja C, Abbate M, Rossini M y Remuzzi G: Age-related nephropathy and proteinuria in rats with intact kidneys exposed to diets with different protein contents. *Lab Invest*, 60:196-204, 1989.
8. Eddy AA: Interstitial nephritis induced by protein overload proteinuria. *Am J Pathol*, 135:719-733, 1989.
9. Mampaso FM, Egado J, Martínez-Montero JC, Bricio T, González E, Cobo ME, Pirotzky E, Braquet P y Hernando L: Interstitial mononuclear cell infiltrates in experimental nephrosis: Effect of PAF antagonists. *Nephrol Dial Transplant*, 4:1037-1044, 1989.
10. Eddy AA y Michael AF: Acute tubulointerstitial nephritis associated with aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int*, 33:14-23, 1988.
11. Praga M, Andrés A, Hernández E, Montoyo C, Mazuecos A, Campos C, Morales JM y Rodicio JL: Tubular dysfunction in nephrotic syndrome: Incidence and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant*, 6:683-688, 1991.
12. D'Amico G, Minetti L y Ponticelli C: Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med*, 59:363-378, 1986.
13. Hostetter TH, Olson JL, Renneke HG, Venkatachalan MA y Brenner BM: Hyperfiltration in the remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 241:F85-F93, 1981.

14. Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Chronic effects of dietary protein on renal structure and function in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*, 30:509-517, 1986.
15. Shimamura T y Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol*, 79: 95-101, 1975.
16. Ikoma M, Kawamura T, Kakinuma Y, Fogo A e Ichikawa I: Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions. *Kidney Int*, 40:195-202, 1991.
17. Weening JJ, Beukers JJB, Grond J y Elena J: Genetic factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 29:789-798, 1986.
18. Raij L, Azar S y Keane W: Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int*, 26:137-143, 1984.
19. Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest*, 77:1993-2000, 1986.
20. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int*, 31:752-759, 1987.
21. Keane WF, Anderson S, Aurell M, De Zeeuw D, Narins RG y Povar G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 111:503-516, 1989.
22. Ichikawa I y Harris RC: Angiotensin actions in the kidney: Renewed insight into the old hormone. *Kidney Int*, 40:583-596, 1991.
23. Hostetter TH, Rennke HG y Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med*, 72:375-380, 1982.
24. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S y Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*, 77:1925-1930, 1986.
25. Heeg JE, De Jong, Van der Hem GK y De Zeeuw D: Angiotensin II does not acutely reverse the reduction of proteinuria by long-term ACE inhibition. *Kidney Int*, 40:734-741, 1991.
26. Fogo A, Yoshida Y, Glick AD, Homma T e Ichikawa I: Serial micro-puncture analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. *J Clin Invest*, 82:322-330, 1988.
27. Yoshida Y, Fogo A, Shiraga H, Glick A e Ichikawa I: Serial micro-puncture analysis of single nephron function in subtotal renal ablation. *Kidney Int*, 33:855-867, 1988.
28. Purkerson ML, Joist JH, Yates J, Valdés A, Morrison A y Klahr S: Inhibition of thromboxane synthesis ameliorates the progressive kidney disease of rats with subtotal renal ablation. *Proc Nat Acad Sci USA*, 82:193-197, 1985.
29. Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M, Fogo A e Ichikawa I: Effects of antihypertensive drugs on glomerular morphology. *Kidney Int*, 36:626-635, 1989.
30. Fogo A, Yoshida Y, Yared A e Ichikawa I: Importance of angiogenic action of angiotensin II in the glomerular growth of maturing kidneys. *Kidney Int*, 38:1068-1074, 1990.
31. Wang DH y Prewitt RL: Captopril reduces aortic and microvascular growth in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*, 15:68-77, 1990.
32. Seyer-Hansen K, Hansen J y Gundersen HJG: Renal hypertrophy in experimental diabetes: A morphometric study. *Diabetologia*, 18:501-505, 1980.
33. El Nahas AM: Glomerulosclerosis: Insights into pathogenesis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 4:843-853, 1989.
34. Azuma T, Tanabe T y Kaeriyaura A: Effect of ACE-inhibitors on anionic sites of glomerular basement membrane of puromycin nephrotic rats. *J Am Soc Nephrol*, 1:327, 1990.
35. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T y Remuzzi G: Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rats. *J Clin Invest*, 85:541-549, 1990.
36. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Mouma H, Ishikazi M, Takahashi H, Sekino H y Sasaki Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med*, 313:1617-1620, 1985.
37. Björck S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H y Aurell M: Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J*, 293:471-474, 1986.
38. Hommel E, Parving HM, Mathiesen E, Edsberg B, Dankjaer NM y Giese J: Effect of captopril of kidney function in insulin dependent diabetic patients with nephropathy. *Br Med J*, 293:467-470, 1986.
39. Valvo E, Bedogna V y Casagrande P: Captopril in patients with type II diabetes and renal insufficiency: Systemic and renal hemodynamic alterations. *Am J Med*, 85:344-348, 1988.
40. Passa P, Leblanc H y Marre M: Effects of enalapril in insulin-dependent diabetic subjects with mild to moderate uncomplicated hypertension. *Diabetes Care*, 10:200-204, 1987.
41. Marre M, Leblanc H, Suárez L, Guyenne TT, Menard J y Passa P: Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Br Med J*, 294:1448-1452, 1987.
42. Mathiesen ER, Hommel H, Giese J y Parving HH: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J*, 303:81-87, 1991.
43. Pedersen MM, Hansen KW, Schmitz A, Sorensen K, Christensen CK y Mogensen CE: Effects of ACE inhibition supplementary to beta blockers and diuretics in early diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 41:883-890, 1992.
44. Jerumus G, Allen TJ, Tsalamandris C y Cooper ME: Angiotensin converting enzyme inhibition and calcium channel blockade in incipient diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 41:904-911, 1992.
45. Bakris GL, Bamhill BW y Sadler R: Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int*, 41:912-919, 1992.
46. Pollare T, Lithell H y Berne C: A comparison of the of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*, 321:868-873, 1989.
47. Reams GP y Bauer JH: Effect of enalapril in subjects with hypertension associated with moderate to severe renal dysfunction. *Arch Intern Med*, 146:2145-2148, 1986.
48. Lagre G, Roveba R y Laurent J: Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular diseases. *Nephron*, 46:99-100, 1987.
49. Heeg JE, De Jong PE, Van der Hem GK y De Zeeuw D: Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int*, 32:78-83, 1987.
50. Iketa T, Nakayama D, Gomi T, Sakurai J, Yamazaki T y Yuhera M: Captopril, an angiotensin I converting enzyme inhibitor, decreases proteinuria in hypertensive patients with renal diseases. *Nephron*, 52:72-75, 1989.
51. Rodicio JL, Praga M, Alcázar JM, Oliet A y Ruilope LM: Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of renal failure and proteinuria in humans. *J Hyper*, 7 (suppl. 7):S43-S47, 1989.
52. Trachtman H y Gauthier B: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal disease. *J Pediatr*, 112:295-298, 1988.
53. Heeg JE, De Jong PE, Van der Hem GK y De Zeeuw D: Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int*, 36:272-279, 1989.
54. Bedogna V, Valvo E, Casagrande P, Braggio P, Fontanarosa C, Dal Santo F, Alberti D y Maschio G: Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular diseases and normal renal function. *Kidney Int*, 38:101-107, 1990.
55. Berheim J: Effects of different converting-enzyme inhibitors on the course of non-diabetic glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant*, 5:837-840, 1990.
56. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, Rodicio JL, Romero JC y Raij L: Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 13:120-126, 1989.
57. Mann JFE, Reisch C y Ritz E: Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for the preservation of kidney function: A retrospective study. *Nephron*, 55:78-83, 1990.
58. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM y Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin converting

- enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis*, 20:240-248, 1992.
59. Costa FV, Borghi C, Mussi A y Ambrosini E: Hypolipidemic effects of long-term antihypertensive treatment with captopril. *Am J Med*, 84 (suppl. 3A): 159-161, 1988.
 60. Praga M, Borstein B, Andrés A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, Ruilope LM y Rodicio JL: Massive proteinuria without hypoalbuminemia: Clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis*, 17:330-338, 1991.
 61. Thomas DM, Hillis AN, Coles GA, Davies M y Williams GD: Enalapril can treat the proteinuria of membranous glomerulonephritis without detriment to systemic or renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis*, 18:38-43, 1991.
 62. Rekola S: Deterioration rate in hypertensive IgA nephropathy: Comparison of a converting enzyme inhibitor and a beta-blocker. *Nephron*, 59:57-60, 1991.
 63. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M y Remuzzi G: Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 39: 1267-1273, 1991.
 64. Leaker B y Neild GH: Effect of enalapril on proteinuria and renal function in patients with healed severe crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 6:936-938, 1991.
 65. Montoliu J, Torres J, Campistol JM, Darnell A, Panadés MJ y Ramos J: Proteinuria intensa e insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis «benigna». *Nefrología*, 11:30-39, 1991.
 66. Mujais SK, Emmanuel DS, Kasinath BS y Spargo BH: Marked proteinuria in hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol*, 5:190-195, 1985.
 67. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA y Dustan HP: Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med*, 320:684-688, 1989.
 68. Matesanz R y Gonzalo A: Teoría de la hiperfiltración: ¿realmente tiene traducción clínica? *Nefrología*, 6:20-28, 1986.
 69. Mora J: Insuficiencia renal crónica e inhibidores de la enzima de conversión. *Nefrología*, 11:117-123, 1991.
 70. Fine LG, Woolf AS y Gallego C: Of rats and men: the need for more convincing clinical studies on progression or renal diseases. *Am J Kidney Dis*, 17:258-260, 1991.
 71. Novick AC, Gephardt G, Guz B, Steinmuller D y Tubbs RR: Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med*, 325:1058-1062, 1991.
 72. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A y Jennette JC: Prevalence and pathologic features of sicke-cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med*, 326:910-915, 1992.
 73. Hernández E, Praga M, Montoyo C, León M, Moreno F y Rodicio JL: Proteinuria asociada a obesidad: eficacia de la reducción de peso y del tratamiento con inhibidores del enzima de conversión. *Nefrología*, 10:378-385, 1990.
 74. Heeg JE, De Jong PE y De Zeeuw D: Additive antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: A clue to the mechanism of action. *Clin Sci*, 81:367-372, 1991.
 75. El Nahas M, Master-Thomas A y Brady SA: Protective effect of low protein diets in chronic renal diseases. *Br Med J*, 289:1337-1341, 1984.
 76. Evanoff GV, Thompson CS, Brown J y Weiman EJ: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic nephropathy: A 12 month follow-up. *Arch Intern Med*, 147:492-495, 1987.
 77. Ruilope LM, Rodicio JL, Robles J, Sancho J, Miranda B, Granger J y Romero JC: Influence of a low sodium diet on the renal response to amino acid infusions in humans. *Kidney Int*, 31:992-999, 1987.
 78. Yanagisawa H, Morrisey J, Yates C y Klahr S: Protein increases glomerular eicosanoid production and activity of related enzymes. *Kidney Int*, 41:1000-1007, 1992.
 79. Ruilope LM, Casal MC, Praga M, Alcázar JM, Decap G, Lahera V y Rodicio JL: Additive antiproteinuric effect on converting enzyme inhibition and a low protein intake. *J Am Soc Nephrol* (en prensa).
 80. Kasiske BL y Crosson JT: Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med*, 146:1105-1109, 1986.
 81. Bernard DB: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 33:1184-1202, 1988.
 82. Rosenberg ME y Hostetter TH: Comparative effects of antihypertensives on proteinuria: angiotensin-converting enzyme inhibitors versus alfa1-antagonists. *Am J Kidney Dis*, 18:472-482, 1991.
 83. Wight JP y El Nahas M: Short-term effects of calcium antagonists on renal hemodynamics in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 58:62-67, 1991.
 84. Ribstein J, Mourad G y Minran A: Contrasting acute effects of captopril and nifedipine on renal function in renovascular hypertension. *Am J Hypertens*, 1:239-244, 1988.
 85. Bianchi S, Bigazzi R, Baldani G y Campese VM: Long-term effects of enalapril and nicardipine on urinary albumin excretion in patients with chronic renal insufficiency: A 1-year follow-up. *Am J Nephrol*, 11:131-137, 1991.
 86. Dworkin LD: Effects of calcium antagonists on glomerular hemodynamics and structure in experimental hypertension. *Am J Kidney Dis*, 17 (suppl. 1):89-93, 1991.
 87. Eliahou HE, Cohen D y Hellberg B: Effect of the calcium channel blocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol*, 8:285-290, 1988.
 88. Herlitz H: Long-term effects of felodipine in patients with reduced renal function. *Kidney Int*, 41 (suppl. 36):S110-S113, 1992.
 89. Morgan T y Anderson A: Interaction of slow-channel calcium blocking drugs with sodium restriction, diuretics and angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypert*, 6:S652-S654, 1988.
 90. Hricick DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorne WE, Madias NE y Dzau VJ: Captopril induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenosis or renal artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med*, 308:373-376, 1983.
 91. Chapman AB, Gabow PA y Schrier RW: Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med*, 115:769-773, 1991.
 92. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL, Fleury D, Lemaitre V, Kleinknecht D y Vanhille Ph: Acute renal failure after the use of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant*, 7:100-104, 1992.